

CHAPITRE 2 – ÉPIDÉMIOLOGIE ET GÉNÉTIQUE DES MALADIES ATOPIQUES ET DE L'ASTHME

2.1 Asthme et maladies atopiques : définitions

L'asthme et les maladies atopiques (eczéma, rhinite allergique et l'asthme atopique) sont des traits complexes dont l'apparition et le développement sont gouvernés par une multitude de facteurs environnementaux et génétiques ce qui rend la caractérisation et l'établissement d'un phénotype clinique difficile car, dans la plupart des cas, ces maladies présentent un degré complexe de sous-divisions phénotypiques (par exemple, faible, modéré ou sévère) classés selon des marqueurs génétiques et moléculaires. Les présentes définitions se basent sur les différentes définitions retrouvées dans la littérature scientifique et médicale.

La définition de l'asthme donnée par le *Global Initiative for Asthma (GINA)* est : « une maladie hétérogène, habituellement caractérisée par une inflammation chronique des voies respiratoires. Elle se manifeste par un historique de symptômes respiratoires tel un sifflement, un souffle court, un serrement à la poitrine et une toux qui varient en intensité sur une période de temps en relation avec une limitation chronique du débit d'air expiré » [32]. La définition peut être élargie pour prendre en compte les caractéristiques cellulaires de l'asthme en y ajoutant à la définition précédente : « où différents types cellulaires et éléments cellulaires y jouent un rôle en particulier, les mastocytes, les éosinophiles, les lymphocytes T, les macrophages, les neutrophiles ainsi que les cellules épithéliales » [33].

De leur côté, les termes « atopique » et « atopie » réfèrent, selon la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, à : « une tendance individuelle et/ou familiale à développer, habituellement lors de l'enfance ou de l'adolescence, une sensibilité accrue accompagnée d'une production d'immunoglobuline E (**IgE**) prolongée en réponse à des allergènes, habituellement des protéines » [34]. En somme, les maladies atopiques sont caractérisées par une réponse immunitaire dirigée par les IgE. L'asthme atopique, la rhinite allergique ainsi que l'eczéma font partie de cette famille de maladie à prédispositions individuelles/familiales. Toutefois, le terme « eczéma » englobe un ensemble de maladies atopiques dont la dermatite atopique, l'eczéma atopique, l'eczéma juvénile, la dermatite atopiforme et la dermatite flexurale ce qui rend la définition de cette atopie confuse et complexe en raison de leur pathophysiologie toujours mal comprise [35]. Pour des raisons de compréhension et de rigueur, le terme privilégié pour l'eczéma est la dermatite atopique. La définition retenue pour le terme dermatite est : « manifestation clinique d'un prurit (démangeaison cutanée), d'un érythème (rougeur de la peau), de la présence de vésicules, d'une lichénification chronique (épaississement de la peau en plaques de coloration variant du rose au brun), d'une hyperkératose et de fissures cutanées » [36]. À l'heure actuelle, l'outil diagnostique clinique le plus utilisé par les dermatologues pour diagnostiquer la dermatite atopique et ses alias est le *UK Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis* (avec une spécificité de 97% et une sensibilité de 80%) qui est reconnu pour être valide dans les cas de diagnostics posés en milieux hospitaliers et dans les études basées sur des populations hétérogènes à l'échelle globale là où les autres outils diagnostiques ne se sont pas prouvés rigoureux. Pour obtenir un diagnostic de dermatite atopique, le patient doit présenter une irritation cutanée provoquant une démangeaison durant les 12 derniers mois ainsi que trois des cinq conditions suivantes : 1) des rides de peau (plis de coudes et de genoux, entre autres) présentant des symptômes eczémateux; 2) une histoire personnelle d'asthme ou de rhinite allergique; 3) une peau à tendance sèche dans la dernière année; 4) manifestation de symptômes eczémateux avant

l'âge de 2 ans et 5) une dermatite avec des lésions au niveau des grands plis flexuraux ou affectant la tête, le visage, le cou, les mamelons ou les membres [37].

2.2 Développement de la marche atopique

Le terme « marche atopique » réfère à la progression des symptômes de la dermatite atopique chez l'enfant en bas âge vers d'autres manifestations allergiques tels les allergies alimentaires, la rhinite allergique et l'asthme allergique [38]. Cette progression est initiée par la manifestation de symptômes de dermatite atopique dès la naissance suivie de près par l'apparition d'allergies alimentaires lors de l'introduction de nouveaux aliments après la période d'allaitement. Dès l'âge d'un an, l'incidence de l'asthme augmente pour atteindre son pic vers l'âge de 2 ans et s'accompagne, de manière générale, de l'apparition des symptômes de la rhinite allergique comme l'illustre la Figure 1.

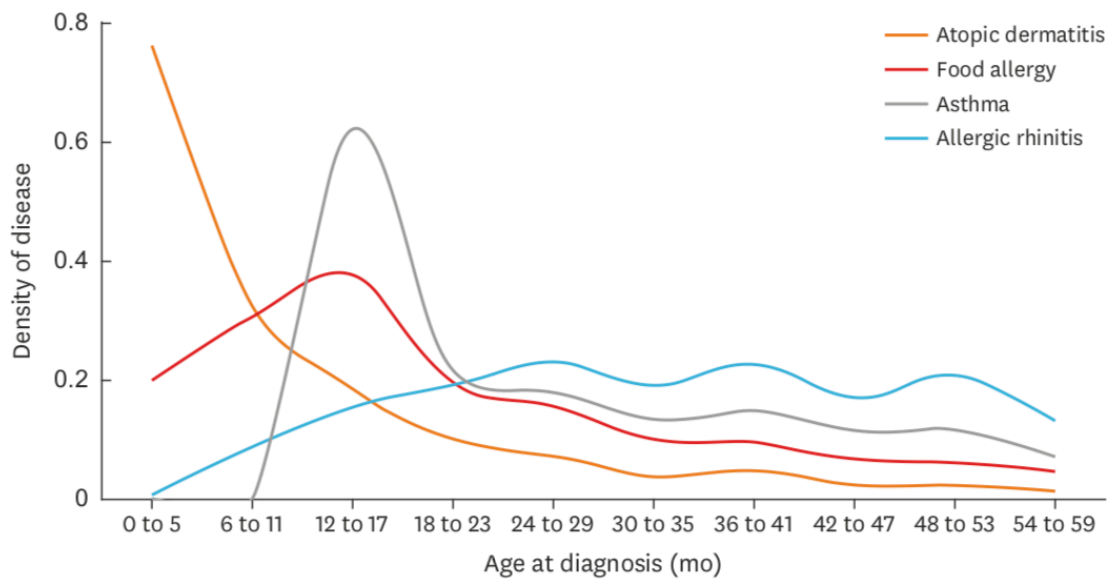


Figure 1 Progression des manifestations de la marche atopique dès l'enfance [tiré de 39]

Il est admis que seule une faible proportion des patients atteints de dermatite atopique vont progresser vers toutes les manifestations atopiques. Une étude génétique populationnelle britannique estime

qu'environ 7% des enfants présentant des manifestations de la dermatite atopique vont progresser dans la séquence complète de la marche atopique [40]. Toutefois, une proportion beaucoup plus significative d'enfants atteints (40%) vont développer des allergies alimentaires [38]. Les enfants étant allergiques aux arachides avaient 31% plus de risque de développer de l'asthme et 35% plus susceptibles de souffrir de rhinite allergique [41].

Majoritairement en raison d'une perte de fonction dans le gène de la filaggrine (*FLG*) qui résulte en une barrière cutanée endommagée chez les enfants atteints de dermatite atopique, les allergènes sont plus susceptibles de pénétrer le derme et d'induire une réponse spécifique de type IgE menant à la production d'antigènes spécifiques provoquant une sensibilisation avancée [42]. Comme les allergènes ne pénètrent pas les voies traditionnelles (tractus digestif) mais par la peau lésée, ils vont causer un élargissement des mastocytes intestinaux ainsi qu'une prédisposition à une anaphylaxie médiée aux IgE [42]. Le lien entre la dermatite atopique et les maladies inflammatoires des voies respiratoires semble reposer sur des loci communs et liés (*overlapped loci*) à ces différentes affections ainsi que sur l'hypothèse que les gènes impliqués sont de nature immunitaire et commune [38]. Récemment, une méta-analyse (analyse qui regroupe des données indépendantes de diverses études afin d'en tirer une conclusion) basée sur douze populations a mis en relation les variants rs9357733 (*EFHC1*) et rs993226 (*TMTC2-SLC6A15*) comme étant liés au phénotype commun asthme-dermatite atopique [43]. La réponse immunitaire et inflammatoire provoquée par la pénétration des allergènes dans la barrière cutanée lésée provoque une production accélérée de cytokines de type 2 (IL-4, IL-13, IL-25, IL-33 et de TSLP) menant ultimement à une circulation systémique de ces cytokines [38, 44].

Dans une optique de prévention globale de la dermatite atopique chez les nouveau-nés les équipes scientifiques et médicales ont évalué l'effet de l'application d'une crème émolliente sur la peau endommagée pour éviter la pénétration par les allergènes environnementaux et cela résulterait en une diminution de la prévalence de la dermatite atopique de 32% à 50% [45]. Des thérapies médicamenteuses visant à contourner la biosynthèse altérée de la profilaggrine (*FLG*) en venant corriger les mutations non-sens, en appliquant topiquement des métabolites entrant dans la biosynthèse de la *FLG* ou en stimulant la synthèse de cette protéine essentielle aux kératinocytes pourrait constituer des solutions à plus long terme pour les patients ne bénéficiant pas des effets protecteurs des crèmes émollientes [45, 46].

Dans le contexte de ce mémoire, sur la base de la structure des deux cohortes utilisées [cohorte de naissance (CHILD) et cohorte familiale d'asthme allergique (cohorte familiale d'asthme du Saguenay–Lac-Saint-Jean)], la phase initiale de la marche atopique soit la dermatite atopique de même que la dernière phase de cette marche, i.e. l'asthme seront étudiées. Pour cette raison, les sections suivantes ne traiteront que de l'état des données scientifiques sur ces deux phénotypes de la marche atopique. Comme la dermatite atopique [**DA**] est la première manifestation clinique de la marche atopique, son identification en bas âge (<3 mois) est un facteur clef dans le processus de prévention d'où l'intérêt de développer un score de risque polygénique [**SRP**] pour cette maladie.

2.3 Génétique de la dermatite atopique

La dermatite atopique a une importante composante génétique et suit un mode de transmission non-Mendélien. Une étude populationnelle effectuée sur des jumeaux, au Danemark, a identifié un taux de concordance de 72% pour les jumeaux monozygotes ainsi que 23% chez les jumeaux dizygotes suggérant ainsi l'importance de la composante génétique [47]. Une empreinte quant à la

transmission parentale serait également reliée à la dermatite atopique. En effet, le statut atopique de l'enfant serait corrélé plus fortement avec celui de la mère que celui du père. Plusieurs hypothèses ont été mises en évidence pour tenter d'expliquer le plus grand impact maternel tel les gènes soumis à empreinte parental (*genomic imprinting*), l'environnement *in utero* ou encore la transmission mitochondriale [48]. Plusieurs gènes candidats ont été mis en évidence quant à leur rôle potentiel dans cette pathologie [35, 48]. Un de ces gènes, ayant été répliqué dans plus de 20 études indépendantes, est le gène de la profilaggrine situé dans le complexe de différenciation épidermique (1q21) et qui explique jusqu'à 10% de l'héritabilité de la dermatite atopique [49]. Les deux mutations causant une perte de fonction (*loss-of-function mutation*) R501X et 2282del4 expliquent respectivement 18% et 48% de la dermatite atopique modérée à sévère dans la population caucasienne [50]. Sa perte de fonction entraîne la formation incomplète de la couche de kératinocytes morts entourant les cellules du derme et ayant pour conséquence de laisser pénétrer les allergènes, les bactéries et les polluants plus facilement à travers la barrière cutanée [51, 52]. Plus de 40 mutations différentes résultant en une perte de fonction ont été répertoriées pour le gène *FLG* dans les populations caucasiennes et asiatiques ainsi que 289 variantes chez les afro-américains [53]. Bien que l'on estime que le risque de développer une dermatite atopique modérée à sévère soit évalué à 50% (héritabilité) dans la population européenne, plusieurs autres gènes ont été associés à la dermatite atopique. Le Tableau 4 résume les principales associations génétiques documentées pour la dermatite atopique.

Tableau 4 Gènes associés à la dermatite atopique dans une revue de la littérature scientifique [adapté de 54]

| Loci | Gènes | Fonctions géniques |
|-----------------|------------------|---|
| 1q21.2 | <i>CIART</i> | Répression transcriptionnelle circadienne |
| 1q21.3 | <i>IL6R</i> | Sous-unité du récepteur IL-6, différenciation des lymphocytes B |
| 1q21.3 | <i>FLG</i> | Biosynthèse de la profilaggrine |
| 2p13.2 | <i>CD207</i> | Lectine de type C spécifique au mannose, présentation d'antigènes |
| 2p16.1-p15 | <i>PUS10</i> | Modification post-traductionnelle d'ARN structuraux et apoptose |
| 2p25.1 | <i>LINC00299</i> | Long ARN non-codant |
| | <i>IL1RL1</i> | Sous-unité du récepteur IL-33, impliqué dans la fonction des T _H |
| 2q12.1 | <i>IL18R1</i> | Sous-unité du récepteur IL-18, régulation de l'inflammation via NF- κ B |
| | <i>IL18RAP</i> | Sous-unité accessoire du récepteur IL-18 |
| 2q24.3 | <i>XIRP2</i> | Protection contre la dépolymérisation des filaments d'actine |
| 3p21.1 | <i>RFT1</i> | Transport d'oligosaccharides, N-glycosylation des protéines |
| 3p22.3 | <i>CCR4</i> | Transport des leucocytes, récepteur aux chémokines CC |
| 3q13.2 | <i>CCDC80</i> | Adhésion cellulaire et assemblage de la matrice cellulaire |
| 4q27 | <i>IL2</i> | Différenciation, prolifération et activation des cellules immunitaires (lymphocytes B et T, macrophages et cellules NK) |
| | <i>IL21</i> | |
| 5p13.2 | <i>IL7R</i> | Sous-unité des récepteurs IL-7 et TSLP, promotion de la réponse T _H 2 |
| 5q22.1 | <i>TSLP</i> | Promotion de la réponse T _H 2, peptides antimicrobiens oraux et cutanés |
| 5q31.1 | <i>IL4</i> | Prolifération des lymphocytes B et communication isotypique des IgE |
| 5q31.1 | <i>IL13</i> | Fonctions des T _H 2 |
| 6p21.32 | <i>HLA-DRB1</i> | Traitement des antigènes, présentation des cellules nucléées pour CMH 2 |
| 6p21.33 | <i>HLA-B</i> | Traitement des antigènes, présentation des cellules nucléées pour CMH 1 |
| 7p22.2 | <i>CARD11</i> | Activation du récepteur TCR des lymphocytes T et activation du NF- κ B |
| 8q21.13 | <i>ZBTB10</i> | Régulation de la transcription |
| 9p21.3 | <i>DMRTA1</i> | Régulation de la transcription |
| 10p15.1 | <i>IL15RA</i> | Sous-unité du récepteur IL-15, stimulation et prolifération de lymphocytes |
| | <i>IL2RA</i> | Sous-unité du récepteur IL-2, stimulation et prolifération de lymphocytes |
| 10q21.2 | <i>ZNF365</i> | Cytokinèse mitotique et maintenance de la stabilité du génome |
| 11p13-p12 | <i>PRR5L</i> | Régulation de la phosphorylation de la protéine kinase C |
| 11p15.4 | <i>NLRP10</i> | Régulation de l'immunité innée, libération de cytokines pro-inflammatoire |
| 11q13.5 | <i>LRRC32</i> | Régulation des lymphocytes T régulateurs et activation de TGF β |
| 11q24.3 | <i>ETS1</i> | Facteur de transcription, contrôle des cytokines |
| 14q13.2 | <i>PPP2R30</i> | Régulation des protéines phosphatases et mort cellulaire induite par activation des lymphocytes B |
| 16p13.13 | <i>CLEC16A</i> | Lectine de type C, régulation de l'autophagie et mort mitochondriale |
| 17q21.2 | <i>STAT3</i> | Activation et médiation de la réponse cellulaire aux interleukines |
| 17q21.32-q21.33 | <i>ZNF652</i> | Régulation de la transcription |

| | | |
|----------|-----------------|------------------------------|
| 19p13.2 | <i>ACTL9</i> | Fonctions cytosquelettiques |
| 20q13.2 | <i>CYP24A1</i> | Métabolisme de la vitamine D |
| 20q13.33 | <i>TNFRSF6B</i> | Protection contre l'apoptose |

Les gènes associés à la dermatite atopique semblent jouer un rôle dans la composition de la barrière cutanée ainsi que dans la modulation de la réponse immunitaire étant généralement grandement affectés par les influences environnementales (allergènes, virus, polluants).

L'inhibiteur de la sérine protéase de type Kazal-5 (*SPINK5*), est un autre gène montrant une forte association dans la dermatite atopique. Retrouvé dans l'agglomération des inhibiteurs de la sérine peptidase sur le chromosome 5 codant pour la protéine LEKT1 (inhibiteur de sérine peptidase de type Kazal-5) qui joue un rôle dans la différenciation des kératinocytes et de la formation de l'épithélium [55]. Une perte de fonction chez *SPINK5* mène à une activité protéolytique plus élevée résultant en une inhibition du gène *FLG* et une augmentation de l'expression de la lymphopoïétine stromale thymique (*TSLP*) causant une réponse pro-inflammatoire [50]. Une mutation particulière, la Glu420Lys (1258G/A), causant une perte de fonction chez *LEKT1*, serait un facteur de risque accru pour la dermatite atopique [56]. Les gènes codant pour les récepteurs de type Toll (*TLR1* à *TLR11*) jouent un rôle dans la reconnaissance d'organismes pathogènes et dans la défense de l'organisme face à ces pathogènes en induisant une réponse inflammatoire aux cytokines et aux interférons de type 1 [57]. Sur le récepteur de la membrane plasmique TLR2, le variant non-sens Arg753Gln a été associée à un phénotype sévère de dermatite atopique en raison d'une élévation du taux d'IgE sanguin et d'une susceptibilité accrue à des infections causées par *Staphylococcus aureus* [58, 59]. Le gène *TLR4* sur le chromosome 9q32-q33, s'est montré deux fois moins exprimé chez des nouveau-nés aux Pays-Bas résultant en une diminution des taux d'interleukine 10, une cytokine impliquée dans une réduction de la réponse immunitaire [60]. Une méta-analyse basée sur neuf populations caucasiennes a mis en évidence les variants rs5743708 (*TLR2*) et rs4986790 (*TLR4*) comme

facteurs de risque mettant une plus grande emphase sur le rôle potentiel de cette famille de récepteurs dans la dermatite atopique [61]. Deux SNPs des récepteurs TLR7 et TLR8, situés sur la membrane plasmique des endosomes, qui ont pour fonction la reconnaissance d'ARN bactériens ont été associés, dans une étude danoise, à une susceptibilité accrue au développement de la dermatite atopique [62]. La variante C-127T du promoteur de l'homologue évolutif TLR9 des récepteurs TLR7 et TLR8 qui est spécifique aux motifs CpG de l'ADN bactérien a été mise en évidence dans un sous-type de dermatite atopique dans une étude allemande [63].

Les variantes Arg130Gln (*IL13*) et -589C/T (*IL4*) des récepteurs IL4R de la membrane plasmique des mastocytes et des basophiles qui sont activés par les interleukines 4 et 13 sont associés à risque plus élevé de développer la dermatite atopique et d'autres manifestations atopiques dès l'âge de 2 ans dans la population canadienne [64]. En date de l'année 2019, 40 interleukines différentes ont été identifiées dans la littérature scientifique comme étant associées à la dermatite atopique [65]. Comme plusieurs variants ont été identifiées comme modulateurs de l'activité immunitaire et inflammatoire dans les maladies atopiques, le Tableau 5 résume les différentes percées scientifiques qui ont été faites en lien avec le rôle potentiel des différentes interleukines dans l'atopie.

La Figure 2 représente une synthèse des différentes composantes génétiques et environnementales connues et documentées comme ayant une influence sur le développement de la DA [66].

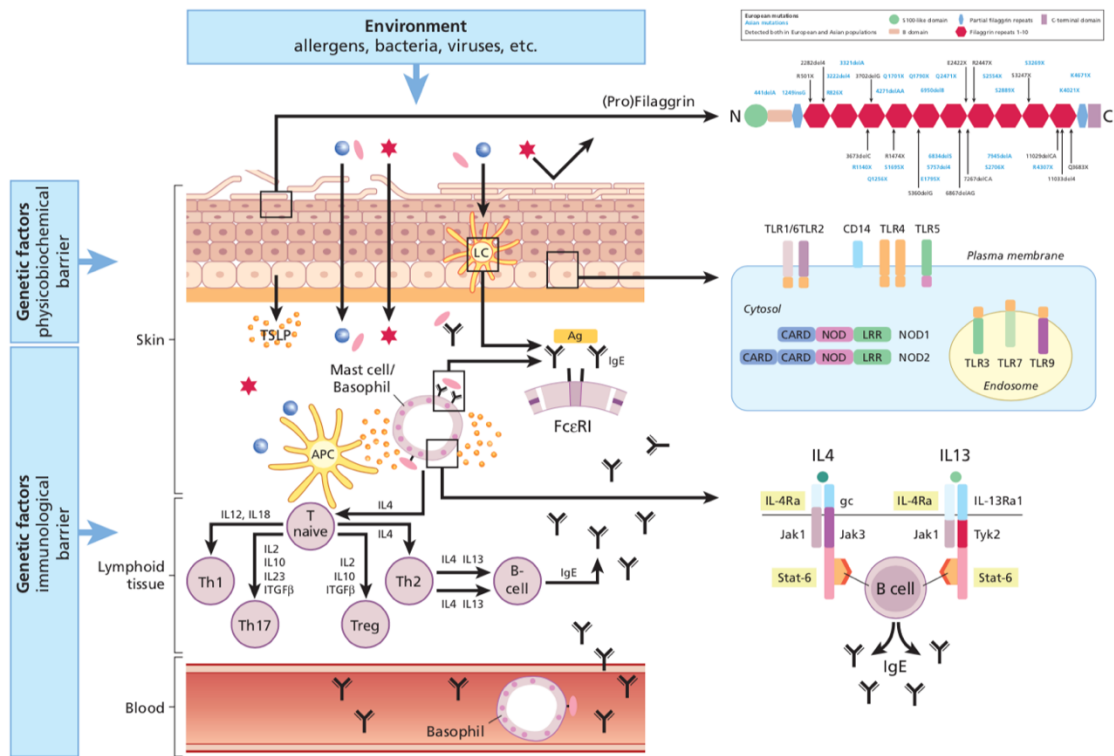


Figure 2 Composantes génétiques et environnementales de la dermatite atopique [tiré de 66]

Tableau 5 Variantes génétiques des interleukines identifiées dans la dermatite atopique

| Locus | Gènes | Variants | Population | Références |
|-----------|---------------------|---------------------------------|---|------------------|
| 5q31-q33 | <i>IL12B</i> | 1188A/C | Japonaise | [67] |
| 4q27 | <i>IL2-IL21</i> | - | Japonaise | [68] |
| 5q31 | <i>IL4</i> | -590C/T Gln551Arg | Japonaise, allemande, canadienne États-unienne, japonaise, britannique | [64, 67] [67] |
| 16p12 | <i>IL4RA</i> | -3223C/T | Allemande, japonaise | [67] |
| 5q31 | <i>IL5</i> | -703C/T | Japonaise | [67] |
| 1q21.3 | <i>IL6R</i> | Asp358Ala | Britannique, allemande | [69] |
| 2q12 | <i>IL1RL1-IL8R1</i> | rs13015714 | Japonaise | [70] |
| 5q31.1 | <i>IL9*</i> | -4091G/A | Coréenne (Corée du Sud) | [71] |
| Xq28/Yq12 | <i>IL9R*</i> | rs3093467 | | |
| 1q32.1 | <i>IL10</i> | -819A/G -592A/C Arg130Gln | Coréenne (Corée du Sud) Canadienne, japonaise, allemande | [72] [64, 67] |
| 5q31 | <i>IL13</i> | -1111C/T | Néerlandaise | [67] |
| 12q24.31 | <i>IL31</i> | rs7977932 | Taiwanaise | [73] |

*Interaction gène-gène IL9-IL9R des chromosomes 5 et XY

D'autres mécanismes de régulation du génome ont été proposés quant à leur rôle potentiel dans le développement de la dermatite atopique. De courtes séquences d'ARN nucléaires endogènes nommées micro-ARN [**miARN**]. Les miARN sont composés d'environ 22 nucléotides et sont impliqués dans la régulation génique via le complexe de répression induit par les miARN (RISC). Ce dernier vient inhiber l'activité des ARNm bloquant donc la transcription génique [74]. Un seul miARN peut bloquer plusieurs ARNm inhibant donc rapidement l'expression d'un gène et pouvant amener d'importantes conséquences physiologiques. Des micro-ARN (miARN) tel miARN-155, un miARN impliqué dans la régulation des réponses immunitaires innées et acquises qui présente une expression plus élevée dans les lésions cutanées des patients souffrant de dermatite atopique résultant en une augmentation de l'inflammation par une réponse stimulée des cellules T_H [75]. D'autres miARN présents dans les échantillons sanguins de patients atteints de dermatite atopique ont été mis en relation avec la dermatite atopique et sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 miARN associés à la dermatite atopique [adapté de 76]

| miARN à expression élevée | | miARN à expression faible | |
|----------------------------------|------------|----------------------------------|--------------|
| let-7i | miARN-106b | miARN-122a | miARN-335 |
| miARN-17-5p | miARN-146a | miARN-133a | miARN-483 |
| miARN-20a | miARN-155 | miARN-133b | miARN-515-5p |
| miARN-21 | miARN-193a | miARN-215 | miARN-519d |
| miARN-24 | miARN-199a | miARN-326 | |
| miARN-27 | miARN-222 | | |
| miARN-29a | | | |

Récemment, des études ont commencé à investiguer le rôle que pourraient avoir les longs ARN non codants [**lncARN**] dans la pathophysiologie de la dermatite atopique. Ces lncARN sont des ARN comprenant au moins 200 nucléotides et sont sous-classés en 3 catégories : 1) les petits lncARN avec 200 à 950 nucléotides, 2) les moyens lncARN qui comptent entre 950 à 4 800 nucléotides et 3) les grands lncARN de séquence d'un peu plus de 4 800 nucléotides. Les lncARN, comme les miARN, sont impliqués dans la régulation de l'expression des gènes [77]. Dans le cas de la dermatite atopique, quelques lncARN ont été identifiés par différentes équipes de recherche à l'échelle mondiale. Les lncARN humanlincRNA0016+, uc008thl.1, uc029qxr.1 et AK077345 possèdent une activité élevée contribuant à augmenter les réponses inflammatoires et immunitaires tandis que uc029ycn.1, ENSMUST00000164311 et ENSMUST00000149791 sont documentés comme étant moins exprimés chez les patients atopiques comparativement au niveau mesuré chez les témoins sans atopie. [78]. De plus, l'ARN non codant LINC00299 a été associé à la dermatite atopique dans quelques études GWAS et semble influencer sur la fonction cutanée endommagée chez les eczémateux [45, 79, 80].

2.4 Génétique de l'asthme

Encore aujourd'hui, la composante génétique de l'asthme demeure le sujet de nombreuses études. L'héritabilité estimée par des études sur des jumeaux se retrouve entre 50% et 90%, mettant donc à l'évidence une composante génétique importante et toujours à documenter [81, 82]. Avec les nombreuses études GWAS effectuées depuis une trentaine d'années, de nombreuses variations génétiques ont été identifiées dans différentes populations à travers le monde [83-86]. Le Tableau 7 expose les différents gènes ayant été associés à l'asthme.

Tableau 7 Gènes connus ayant été associés à l'asthme [adapté de 87]

| Loci | Gènes | Fonctions géniques | Variants |
|----------------|-----------------|---|-----------------------------------|
| 1p13.3 | <i>GSTM1</i> | Stress oxydatif et détoxification | +/nulle |
| 1q21.3 | <i>FLG</i> | Intégrité de la barrière épithéliale | Arg510X, 2282del4 |
| 1q31-32 | <i>IL10</i> | Immunorégulation | -1082A/G, -571C/A |
| 2q33 | <i>CTLA4</i> | Inhibition de la réponse des lymphocytes T | -318C/T, 49A/G |
| 5q31 | <i>IL13</i> | Fonctions des T _H 2 | -1112C/T, Arg130Gln |
| 5q31.1 | <i>IL14</i> | Différentiation des T _H 2 et induction des IgE | -589C/T, +33C/T |
| 5q31.1 | <i>CD14</i> | Immunité innée | -1721G/A, -260C/T |
| 5q32 | <i>SPINK5</i> | Inhibiteur de la protéase à sérine épithéliale | Glu420Lys |
| 5q31-32 | <i>ADRB2</i> | Relaxation des muscles lisses bronchiaux | Arg16Gly, Gln27Glu |
| 5q33.2 | <i>HAVCR1</i> | Régulation de la réponse des lymphocytes T | 5583_5397del |
| 5q35 | <i>LTC4S</i> | Biosynthèse des leucotriènes cystéinés | -444A/C |
| 6p21.3 | <i>LTA</i> | Inflammation | Ncol (intron 1) |
| 6p21.3 | <i>TNF</i> | Inflammation | -308G/A, -857C/T |
| 6p21 | <i>HLA-DRB1</i> | Présentation d'antigènes | SNPs multiples |
| 6p21 | <i>HLA-DQB1</i> | Présentation d'antigènes | SNPs multiples |
| 6p21 | <i>HLA-DPB1</i> | Présentation d'antigènes | SNPs multiples |
| 7p14.3 | <i>GPRA</i> | Régulation de la croissance cellulaire | Haplotypes |
| 8p22 | <i>NAT2</i> | Détoxification des carcinogènes | SNPs faiblement Ac |
| 11q13 | <i>FCER1B</i> | Récepteur de haute affinité aux IgE | Ile181Leu, Gly237Glu |
| 11q12.3-q13.1 | <i>CC16</i> | Protéine anti-inflammatoire de l'épithélium | 38A/G |
| 11q13 | <i>GSTP1</i> | Stress oxydatif et détoxification | Ile105Val |
| 11q22.2-q22.3 | <i>IL18</i> | Induction de l'interféron γ et du TNF | -656T/G, -137G/C |
| 12q13 | <i>STAT6</i> | Signalisation de IL4 et IL13 | 2964G/A, (GT) _n exon 1 |
| 12q24.2-q24.31 | <i>NOS1</i> | Biosynthèse de l'oxyde nitrique | 3391C/T, 5266C/T |
| 14q11.2 | <i>CMA1</i> | Sérine protéase des mastocytes | BstX1, -1903G1A |
| 16p12.1-p12.2 | <i>IL4R</i> | Chaîne α des récepteurs IL13 et IL4 | Ile50Val, Glu551Arg |
| 17q21.1-q21.2 | <i>CCL11</i> | Chimioattracteur d'éosinophiles | Ala23Thr, -1328G/A |
| 17q11.2-q12 | <i>CCL5</i> | Chimioattracteur de monocytes et d'éosinophiles | -403A/G, -28C/G |
| 17q23.3 | <i>ACE</i> | Inactivation des médiateurs inflammatoires | Indel |
| 19p13.3 | <i>TBXA2R</i> | Contraction des muscles lisses, inflammation | 924T/C, 795T/C |
| 19q13.2 | <i>TGFB1</i> | Immunorégulation et prolifération cellulaire | -509C/T |
| 20p13 | <i>ADAM33</i> | Interactions cellules-cellules et cellule-matrice | SNPs multiples |
| 22q11.23 | <i>GSTT1</i> | Stress oxydatif et détoxification | A/nulle |

Les nombreux gènes candidats répertoriés dans le génome humain ayant une influence sur le développement de l'asthme allergique peuvent être sous-classés en trois catégories : les gènes influençant la composante immune, ceux influençant les voies inflammatoires et les gènes affectant le remodelage des voies respiratoires (*ADAM33*, *IL13*, *GSDMB*, *VEGF*, *PLAUR*) [88]. Dans la première sous-classe de gènes, trois régions génomiques particulières ont été associées plus significativement à l'inflammation des voies respiratoires soit 5q23-33, 5p15 et 12q14-24.2 [87-89]. La région étendue 5q23-33 comprend le gène *IL-9* qui a été identifié comme facteur de risque à une hypersensibilité bronchique chez l'humain [90]. Un lien entre le gène de l'interleukine 4 (*IL-4*) a été établi dans la population japonaise comme étant un autre facteur de risque dans le développement de l'asthme infantile [91]. D'autres gènes liés aux interleukines ont aussi été associés avec un risque accru de développer de l'asthme dans diverses études dont les gènes *IL-3*, *IL-5* et *IL-13*, tous impliqués dans les réponses immunitaires et inflammatoires [92, 93]. Ces interleukines étant les responsables de la production d'immunoglobuline E (IgE) par les cellules des voies respiratoires infiltrées par des lymphocytes T_H2 et caractérisant la réponse inflammatoire observée [94]. La région chromosomique 5q32 contient le gène hautement polymorphique *ADRB2* codant pour l'adrénorécepteur β_2 . Deux polymorphismes (Arg16Gly et Gln27Glu) semblent causer respectivement une bronchodilatation retardée ainsi qu'un phénotype d'asthme sévère tandis que le second polymorphisme semble être associé à l'asthme chez l'enfant ainsi qu'à une concentration élevée d'IgE sanguins [95]. Le complexe majeur d'histocompatibilité sur le chromosome 6p21 constitue un regroupement de gènes impliqués dans la présentation d'antigènes à la surface cellulaire et représente une des régions les plus associées à l'asthme [96]. En effet, plusieurs études ont mis en relation de nombreux polymorphismes susceptibles de jouer un rôle dans le développement et l'apparition de l'asthme comme les variantes HLA-DRB1*11, HLA-DQB1*0301, HLA-DQA1*0505 et HLA-G*964 [96-100]. De plus, étant donné leur grande association avec

l'asthme, les loci du locus HLA peuvent être couplés avec un endotype d'asthme particulier tel le gène *HLA-DRB1* avec l'asthme allergique, *HLA-DQB1* avec l'asthme occupationnel et *HLA-DPB1* avec l'asthme sensible à l'aspirine apportant donc des spécifications quant au type traitement nécessaire pour les patients [101]. Une autre région fortement associée est retrouvée sur le chromosome 11 (11q13-11q22.3) qui regroupe plusieurs loci associés à l'asthme. Ainsi, le gène *FCERB1* (rs2583476) codant pour des récepteurs à haute affinité pour les IgE a été associé à un risque accru de souffrir d'asthme chez les hommes pakistanais tandis qu'une diminution de l'expression du gène *CC16* semblerait être associée avec une fonction pulmonaire plus faible chez les espagnols [102, 103]. Plus récemment, la région chromosomique candidate 17q21 représente le locus le plus fréquemment associé à l'asthme dans les études GWAS. Cette région comprend les gènes candidats *ORMDL3*, *GSDMA* et *GSDMB* qui sont les gènes les plus associés et répliqués dans l'asthme infantile [104]. De façon intéressante, *ORMDL3* constitue une des plus fortes associations ayant été effectuée avec cette région du génome. Plusieurs chercheurs ont établi un lien entre l'expression d'*ORMDL3* dans les cellules épithéliales pulmonaires et un risque accru d'asthme [105-107]. Cette association s'est même avérée vraie dans trois populations ethniquement différentes [108]. Une possible interaction entre les gènes *ORMDL3* (rs8076131, rs12603332 et rs3744246) et *GSDMB* (rs7216389) impliquant les quatre SNP pouvant donc accroître de manière plus significative la dysfonction pulmonaire chez les asthmatiques [109]. Finalement, il importe de mentionner le gène *ADAM33* sur le chromosome 20p13 dont plusieurs variants ont été associés à l'asthme. De manière plus spécifique, le polymorphisme V4 a été associé à un risque plus élevé d'asthme chez la population caucasienne tandis que les polymorphismes Q1 et V4 sont associés à un risque élevé d'asthme chez les adultes [110].

2.5 Prévalence de la dermatite atopique et de l'asthme

2.5.1 Dermite atopique

D'un point de vue pharmacoéconomique, on estime que la dermatite atopique coûte, à elle seule, 1,4 milliard de dollars canadiens aux systèmes de santé provinciaux et territoriaux du Canada [111]. Comme les manifestations cliniques et phénotypiques de la dermatite atopique sont variables et que les définitions utilisées pour en définir son statut dans les différentes études le sont également, il est difficile d'obtenir des données précises quant à sa prévalence (Figure 3). Au Canada, il est estimé que la prévalence de la dermatite atopique se situe aux alentours de 10% (8,5% chez les 6-7 ans et 9,4% chez les 13-14 ans) [112]. Aux États-Unis, une étude populationnelle (basée sur un questionnaire demandant si l'enfant a été diagnostiqué par un médecin ou non) comprenant 102 353 enfants âgés de 0 à 17 ans a pris en considération l'âge, l'ethnie et le genre pour identifier une prévalence à l'échelle nationale. L'étude a conclu que la prévalence de la DA aux États-Unis était de 10,7% mais avec des variations entre les différents États allant de 8,7% jusqu'à 18,1% soulignant donc la variabilité accrue de cette maladie ainsi que ses manifestations phénotypiques variées [113].

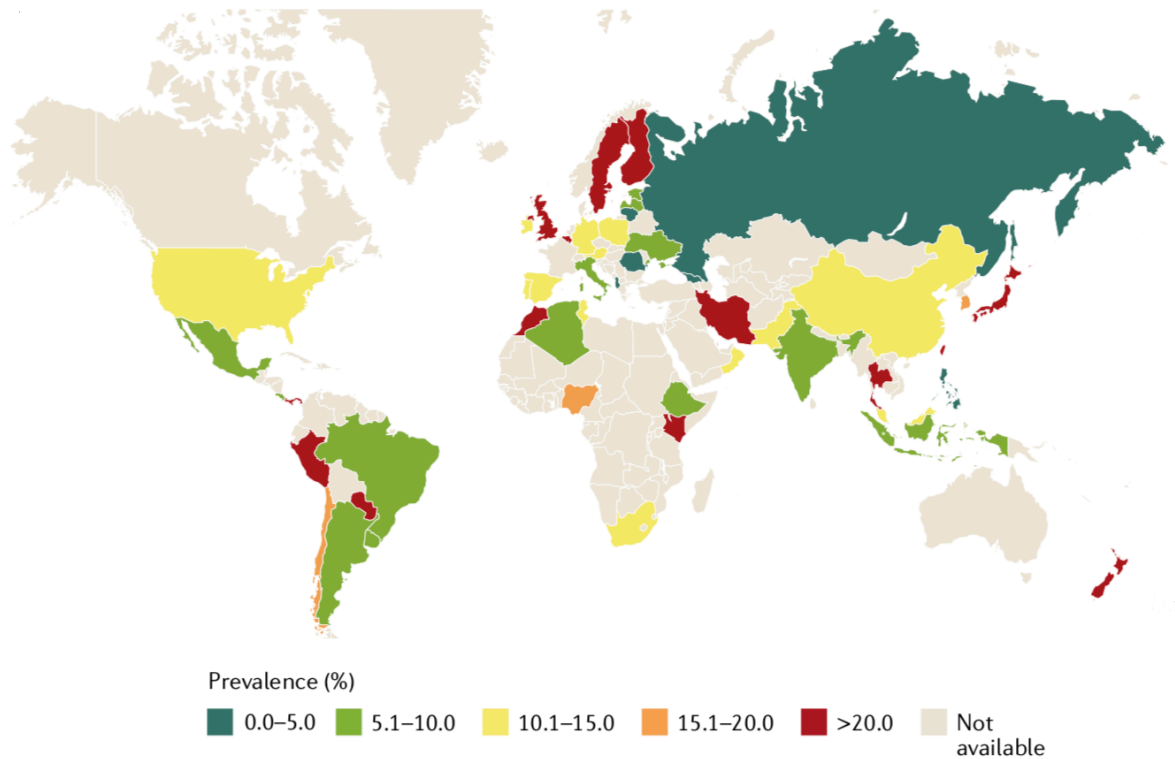


Figure 3 Prévalence mondiale de la dermatite atopique [tiré de 54]

2.5.2 Asthme

L'asthme, en tant que maladie affectant la qualité de vie des patients qui en souffrent, représente un grand fardeau pour l'économie canadienne en termes de coûts directs et indirects sur les systèmes de santé des provinces et territoires avec, en 2012, un coût estimé à 2,1 milliards de dollars. L'estimation de son fardeau économique est revue à la hausse pour 2030 avec un coût approximatif sur les systèmes de santé de 4,2 milliards de dollars canadiens [114]. La prévalence de l'asthme est une donnée épidémiologique variable suivant les différentes études dans divers pays puisqu'elles ne sont pas soumises aux mêmes définitions phénotypiques et aux mêmes conditions environnementales (différentes saisons, pollution atmosphérique, zones industrielles ou bien la présence de diverses espèces végétales). En prenant les résultats de différentes études mondiales sur l'asthme chez les enfants âgés de 13-14 ans, on recense une prévalence de 15,3% en Australie,

11,5% en Angleterre, 9,5% en Finlande, 7,7% au Chili, 6,9% au Canada, 5,0% au Japon, 4,1% en Italie, 3,5% en Égypte et 1,8% en Chine [115]. Au Québec, en 2013-2014, selon le Ministère de la Santé et des Services sociaux, la prévalence de l'asthme chez les 12 ans et plus est estimée à 8,7% dans la population (9,7% pour les filles et 7,7% pour les garçons) [116]. La prévalence de l'asthme augmente depuis 1950 dans les pays développés et semble être corrélée avec l'industrialisation et l'urbanisation dans les pays en développement. Par exemple, au Canada, dans une période d'uniquement 3 ans (1980-1983), une augmentation de 2,7% en prévalence a été répertoriée [117-119]. Une autre découverte épidémiologique intéressante met en relation une prévalence plus élevée dans les pays anglophones (Australie, Nouvelle-Zélande, Angleterre, États-Unis et Irlande) qui n'a pas encore atteint de plateau comme celui situé entre 8-12% qui a été atteint dans les pays en voie de développement [118, 120].

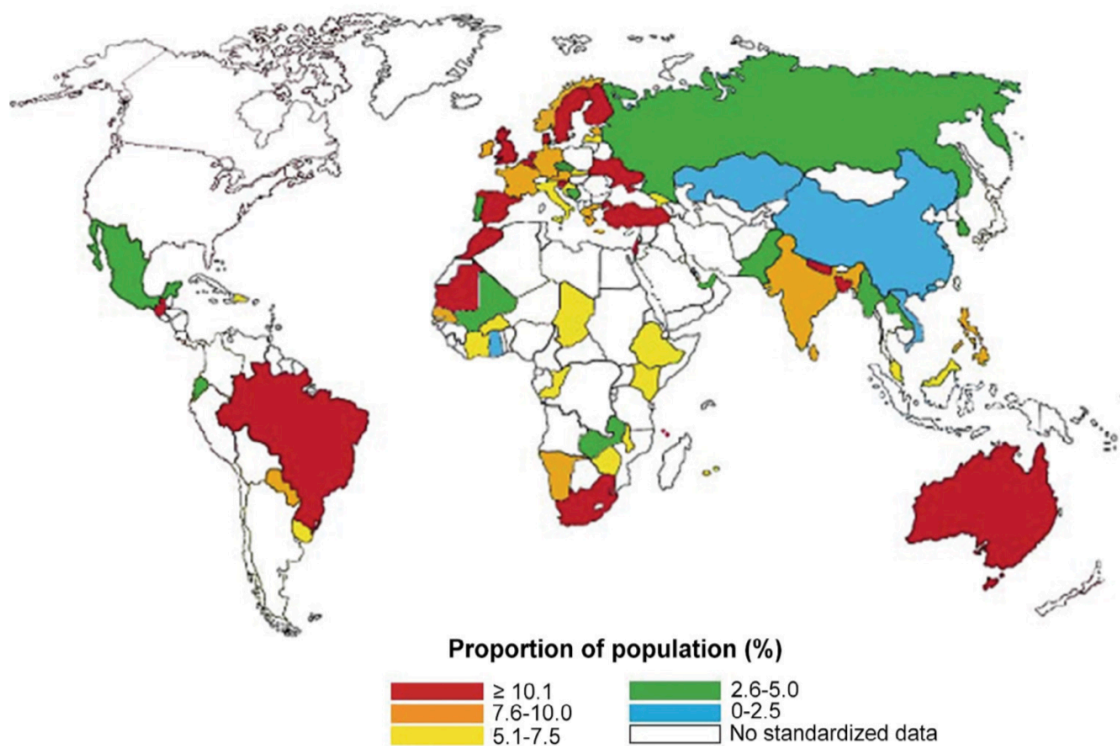


Figure 4 Prévalence mondiale de l'asthme [tiré de 121]